

ВІДГУК

офіційного опонента

доктора фармацевтичних наук, доцента кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Струс Оксани Євгенівни на дисертаційну роботу Яковенка Олексія Володимировича «Розробка складу та технології твердої лікарської форми з гліцином седативної дії», подану до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.605.037 при Національному фармацевтичному університеті, що утворена наказом МОН України № 1214 від 10.11.2021 р. для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Актуальність теми дисертації. За інформаційним бюлетенем ВООЗ (від 30 березня 2018 р.), рівень психічного здоров'я людини визначається численними соціальними, психологічними і біологічними факторами. Погане психічне здоров'я пов'язане зі швидкими соціальними змінами, стресовими умовами на роботі, гендерною дискримінацією, соціальним відчуженням, нездоровим способом життя, фізичною хворобою, а також з порушеннями прав людини.

В Україні, на сьогодні, згідно зі статистикою, за приблизними оцінками, 70 % людей постійно перебувають у стані стресу, а третина всього населення – у стані сильного стресу. У США, це країна, яка перша усвідомила значущість проблеми стресу, 90 % населення постійно перебувають у стані сильного стресу, з них 60 % відчують стрес 1-2 рази на тиждень, 30 % – майже кожного дня.

Враховуючи пандемію COVID-19 слід зауважити, що за дослідженнями ряду науковців вірус SARS-CoV-2, який викликає COVID-19, спричиняє неврологічні травми приблизно в 1 із кожних 7 інфікованих. До тривалих наслідків інфікування належать: депресія, безсоння, тривога, дратівливість, відчуття втоми, травматичні розлади та посттравматичний стресовий розлад.

Тому важливим завданням фармацевтичної науки є розробка раціональних лікарських препаратів стресопротекторної дії з метою покращення якості життя людини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини», № державної реєстрації № 0114U000945, та проблемної комісії «Фармація» МОЗ і НАМН України.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше на підставі комплексних фармакотехнологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних, структурно-механічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень науково обгрунтовано оптимальний склад і технологію оригінального лікарського засобу – комбінованих пресованих льодяників стреспротекторної дії на основі гліцину та магнію цитрату.

Дисертантом проведено маркетингові дослідження для підтвердження актуальності розробки пресованих льодяників седативної дії.

У результаті експериментальних досліджень вивчено фізико-хімічні, технологічні, структурно-механічні і мікробіологічні властивості розробленого препарату. Обгрунтовано методики контролю якості, умови зберігання, температурний режим, а також термін придатності досліджуваних пресованих льодяників.

За результатами фармакологічного скринінгового дослідження стресопротекторної дії комбінації гліцину з магнію цитратом та окремих компонентів за показниками функціонального стану центральної нервової системи (поведінковими реакціями у тесті «відкрите поле») і тріадою Сельє, автором визначено, що найвищий лікувально-профілактичний ефект, порівняно з досліджуваними комбінаціями, виявила комбінація гліцин 100 мг із магнію цитратом 250 мг. Також доведено біологічну нешкідливість розробленого препарату.

Наукова новизна отриманих результатів захищена патентом України на корисну модель № 149107 від 20.10.2021 «Спосіб одержання комбінованого засобу стресопротекторної дії».

Практичне значення отриманих результатів. На підставі вивчення теоретичного матеріалу й результатів експериментальних досліджень запропоновано і опрацьовано склад нового оригінального лікарського засобу у формі пресованих льодяників стресопротекторної дії під умовною назвою «Гліцимаг» із комбінацією гліцину з магнію цитратом. Розроблений препарат володіє високою біодоступністю, стабільністю і відмінними споживчими характеристиками.

Розроблено проекти МКЯ і технологічного промислового регламенту на виробництво пресованих льодяників.

Результати комплексних досліджень упроваджено в навчальний процес і науково-практичну діяльність 5 кафедр вищих навчальних закладів медичного й фармацевтичного профілів України та кафедри технології лікарських форм Таджицького фармацевтичного інституту.

Структура, зміст і оформлення дисертації. Оформлення роботи відповідає вимогам, встановленим до кандидатських дисертацій. Дисертаційна робота складається з анотації українською і англійською мовами, переліку умовних скорочень, змісту, вступу, огляду літератури, п'яти розділів, які висвітлюють результати експериментальних досліджень, висновків, списку використаних джерел і додатків.

Дисертаційна робота викладена на 168 сторінках машинопису, складається зі вступу, п'яти розділів, загальних висновків, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 25 таблицями, 24 рисунками. Бібліографія містить 164 джерела літератури, з них 88 іноземних авторів.

Повнота викладу основних результатів у наукових фахових виданнях. Отримані наукові результати дисертаційної роботи у достатньому обсязі висвітлено у 13 наукових працях, а саме: 4 статтях у наукових фахових

виданнях (2 – у закордонних виданнях, з них 1 індексується наукометричною базою даних SCOPUS), 9 робіт у матеріалах наукових конференцій.

Ступінь обґрунтованості й достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій. Наукові положення, висновки і рекомендації дисертаційної роботи ґрунтуються на змістовному теоретичному матеріалі й достовірних результатах експерименту.

Дисертаційні дослідження виконано на високому науковому рівні з використанням сучасних фармакотехнологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних, структурно-механічних, мікробіологічних, фармакологічних, статистичних методів аналізу. Теоретичний матеріал викладено послідовно з посиланням на відповідні наукові джерела, експериментальні дані оброблено із застосуванням сучасних математично-статистичних методик.

Загальні висновки, наведені у роботі, узагальнюють результати досліджень і логічно витікають із сформульованих дисертантом завдань.

Дисертаційна робота присвячена теоретичному та експериментальному обґрунтуванню складу, розробці технології та методів контролю якості лікарського засобу м'якої седативної дії з гліцином і солями магнію у формі пресованих льодяників.

У вступі дисертації автор окреслив актуальність тематики, сформулював мету і завдання, визначив об'єкти і методи дослідження, описав наукову новизну, практичну і теоретичну значимість роботи, навів інформацію стосовно апробації результатів проведених досліджень.

Перший розділ присвячено огляду літературних джерел, наукових публікацій і аналізу даних стосовно етіології, патогенезу, клініки, методів діагностики, профілактики й лікування стресових уражень нервової системи. Проведено порівняльний аналіз консервативних і оперативних методів лікування стресових станів, описано їх сучасну терапію. Встановлено, що крім застосування сильнодіючих лікарських засобів, таких, як бензодіазепіни та антидепресанти, терапія стресу передбачає використання вітамінних

комплексів, седативних та снодійних препаратів, психостимулювальних та ноотропних засобів.

Обґрунтовано доцільність перорального застосування препарату стреспротекторної дії у формі пресованих льодяників та що сублінгвальний спосіб введення є прийнятним та обґрунтованим.

У другому розділі обґрунтовано загальну концепцію експериментальних досліджень, наведено характеристику об'єктів і методів дослідження. Дисертантом запропоновано послідовний алгоритм виконання досліджень з розробки пресованих льодяників із комбінацією гліцину з магнію цитратом стреспротекторної дії.

Експериментальну частину виконано на високому рівні із застосуванням сучасних методик і обладнання.

Третій розділ присвячений маркетинговим дослідженням вітчизняного фармацевтичного ринку. Автором було вивчено структуру і тенденції розвитку українського ринку ЛЗ для профілактики та лікування стресових станів. У розділі наведено результати досліджень і доведено перспективність розробки вітчизняного оригінального комбінованого препарату стреспротекторної дії у формі пресованих льодяників.

За результатами фізико-хімічних, фармакотехнологічних, мікроскопічних, біофармацевтичних, мікробіологічних, структурно-механічних досліджень, а також методу математичного планування експерименту, обґрунтовано склад пресованих льодяників із комбінацією гліцину з магнію цитратом.

У четвертому розділі автором представлено розробку технології пресованих льодяників під умовною назвою «Гліцимаг» методом прямого пресування, визначено критичні стадії та критичні параметри технологічного процесу і складено схему їх виробництва.

Відповідно до вимог ДФУ проведено стандартизацію розробленого ЛПІ за такими показниками: опис, ідентифікація, середня маса та однорідність

маси таблеток, стиранисть, стійкість до роздавлювання, розчинення, мікробіологічна чистота, кількісне визначення, маса вмісту контейнера.

У результаті експериментальних досліджень автором було встановлено стабільність розробленого препарату протягом 2 років зберігання за температури не вище 25 °С.

У **п'ятому розділі** дисертант наводить результати доклінічних досліджень, що включають визначення специфічної фармакологічної активності і токсикологічних характеристик пресованих льодяників за участю лабораторних тварин. Токсикологічні дослідження підтвердили безпечність розробленого лікарського засобу.

Результати дослідження мікробіологічної чистоти свідчать про відповідність пресованих льодяників вимогам ДФУ протягом 2 років зберігання. Дослідження стабільності пресованих льодяників «Гліцимаг» № 10 у блистерній упаковці при зберіганні за температури (25 ± 2) °С та відносній вологості повітря (60 ± 5) % довели, протягом усього терміну спостережень, який становив 27 місяців, вони відповідали вимогам проєкту МКЯ.

Загальні висновки дисертаційної роботи висвітлюють результати експериментальних досліджень і узагальнюють об'ємний теоретичний матеріал.

Тематика роботи актуальна для сучасної медицини й фармації, а представлені результати і висновки досліджень логічно витікають із поставлених завдань.

Поряд із позитивною характеристикою дисертаційної роботи, необхідно виокремити й деякі **зауваження та рекомендації**:

1. Чим обґрунтований вибір пакування пресованих льодяників «Гліцимаг»?
2. Що було оцінкою емоційної активності досліджуваних тварин при оцінці стану активності ЦНС за методикою «відкрите поле»? Поясніть та обґрунтуйте зниження грумінгу у піддослідних тварин під час застосування досліджуваних ЛЗ.

3. У дисертаційній роботі не зазначено про необхідність використання ЛЗ стресопротекторної дії під час пандемії ковід-19, про необхідність вживання заспокійливих препаратів в процесі тривалої ізоляції, відсутності «живого» спілкування, а також у «постковідний» період. Чи рекомендуєте використовувати Ваші лікарські засоби в період пандемії COVID-19?

Однак, наведені зауваження не знижують наукової і практичної значущості дисертаційної роботи.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

На підставі зазначеного вище можна зробити висновок, що дисертаційна робота Яковенка Олексія Володимировича «Розробка складу та технології твердої лікарської форми з гліцином седативної дії» є завершеною науковою працею, в якій висвітлено актуальну проблему сучасної медицини й фармації. Зважаючи на обсяг експериментальних досліджень, глибину літературного пошуку, наукову новизну і практичну цінність дисертація Яковенка О. В. відповідає вимогам, передбаченим п. 10 Тимчасового порядку присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року (зі змінами, затвердженими постановою КМУ від 21 жовтня 2020 р. № 979) відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація-промислова фармація».

Офіційний опонент:

Доктор фарм.наук, доцент кафедри технології ліків і біофармації
ЛНМУ імені Данила Галицького

/ Струс О.Є./

Підпис Струс О.Є. засвідчую:

